

早期稽留流产不同终止妊娠方式对女性生育力的影响

The impact of different termination methods for early missed abortion on female fertility

杨 洋^{1,2}, 王 滢^{2△}, 张宏扬², 薛 波², 王思露², 王浩霆³

YANG Yang, WANG Yan, ZHANG Hong-yang, XUE Bo, WANG Si-lu, WANG Hao-ting

1. 成都中医药大学医学与生命科学学院, 四川 成都 611137; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)

妇产科, 四川 成都 610072; 3. 上海杉达学院, 上海 浦东 201209

【摘要】 近年来稽留流产的发病率呈逐渐上升趋势。稽留流产疾病本身以及不同终止妊娠方式均可能对子宫内膜造成不同程度的损伤, 从而影响女性生育力。作为一名临床医师, 选择何种治疗方式最大程度保护女性生育力则是临床工作的重点。本综述通过对早期稽留流产及不同终止妊娠方式对生育力尤其是子宫内膜影响的文献进行总结, 为临床工作中选择对稽留流产患者生育力保护更佳的治疗方案提供依据。

【关键词】 稽留流产; 期待治疗; 药物治疗; 手术治疗; 女性生育力

【中图分类号】 R714.21

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-6170(2026)04-0204-05

稽留流产(missed abortion, MA)又称过期流产, 指胚胎或胎儿已死亡滞留宫腔内未能及时自然排出; 表现为早孕反应消失, 有先兆流产症状或无任何症状, 子宫不再增大反而缩小。其中妊娠<12 周称为早期稽留流产(missed early miscarriage, MEM)^[1]。近年来, 随着人们生活方式的改变及生育年龄推迟, 稽留流产的发生率呈逐渐上升趋势^[2]。国外文献报道, 育龄期妇女发生 MA 的概率高达 15%^[3]; 而国内研究显示 MA 发病率达 13.4%^[4]。

MEM 可能通过多种机制对女性生育能力产生影响, 女性生育力是指女性能够正常排卵、孕育胎儿的能力^[5], 生育力的评估主要涵盖三方面: 卵巢储备功能、生殖道结构和功能及全身疾病因素等。卵巢功能是评估女性排卵及性激素分泌能力的重要指标, 有研究指出稽留流产清宫术后卵巢功能可能发生改变^[6], 但目前暂无更多研究证明稽留流产及其终止妊娠方式与卵巢功能之间的内在联系。早期稽留流产对生育力的影响更多的表现为对生殖道结构和功能的影响, 如流产过程中的宫腔操作(如清宫术)可通过多种机制损伤子宫内膜基底层从而导致宫腔粘连和薄型子宫内膜^[7], 良好的子宫内膜容受性是胚胎顺利植入的必要条件, 若子宫内膜容受性受到损害, 将会引起胚胎着床失败, 发生流产甚至不孕, 影响女性妊娠结局。在全身疾病因素方面, 流产本身所反映的潜在病因, 如夫妇染色体异常、免疫因素(如抗磷脂综合征)以及血栓前状态等, 若未被及时诊断与干预, 将持续存在并影响

妊娠结局; 此外, 反复的流产经历给女性带来的焦虑等心理压力, 通过下丘脑-垂体-性腺轴影响内分泌稳态, 从而降低女性的生育力^[8]。

目前 MA 的治疗方式包括期待治疗、药物治疗及手术治疗^[7], 现有研究中多数研究侧重于不同终止妊娠方式有效率的比较^[9, 10]; 仅有少量研究探讨子宫内膜厚度、流产后内膜血流等容受性相关指标^[11]。因此, 本综述旨在对近期 MA 及不同终止妊娠方式(包括期待治疗、药物治疗与手术治疗)对子宫内膜的影响的文献进行总结, 探讨不同终止妊娠方式对女性生育力的影响, 为临床工作中更好地选择保护 MA 患者生育力提供依据。

1 MA 对子宫内膜的影响

子宫内膜容受性(endometrial receptivity, ER)是指子宫内膜在特定时间允许胚胎定位、黏附、穿透及植入的能力, 接受胚胎植入的特定时期被称为着床窗口期(window of implantation, WOI)^[12]。与其他流产类型不同, MA 因其独特的病理生理过程: 包括死亡胚胎滞留引发的慢性炎症、内膜下血流改变以及紊乱的内分泌环境均可能对子宫内膜造成损害。

1.1 免疫失衡与炎症因子损伤 正常妊娠的建立依赖于母胎界面的免疫耐受与炎症平衡, 而稽留流产打破了这一平衡, 持续的病理状态与炎症反应是关键因素。稽留流产发生时, 胚胎或绒毛组织长时间滞留于宫腔, 可能引发局部炎症反应(如中性粒细胞、巨噬细胞浸润), 释放炎症因子(IL-6、TNF- α 等), 破坏子宫内膜的微环境; 如 Th1/Th2 失衡与 Th17/Treg 失衡等^[13]。当胚胎已经死亡时, 妊娠组织滞留在宫腔内, 子宫蜕膜组织外基质不能降解, 机体免疫系统对死亡组织的吸收反应导致 TNF- α 水平进一步紊乱^[14]; Dixit 等^[15]研究发现, 反复种植失败的患者经治疗后体内 TNF- α 含量有所降低, 细

【基金项目】 四川省科技厅重点研发项目(编号: 2020YFS0407)

△通讯作者

胞介导免疫反应减弱,子宫内膜对于胚胎的免疫排斥减小,有利于胚胎植入。

1.2 血管生成与血流障碍 正常胚胎着床需要丰富的血管生成, MEM 可能影响子宫内膜的血管重建。微血管密度 (microvessel density, MVD) 是反映新生毛细血管数量的重要指标。血管新生水平下降会导致局部出现微循环障碍, 导致子宫内膜血流减少, 降低 ER。有研究表明^[16], MVD 水平降低为稽留流产患者清宫术后发生宫腔粘连的独立影响因素。

1.3 内膜修复障碍 子宫内膜的周期性再生与容受性的获得, 依赖于上皮细胞、基质细胞的有序增殖和分化, MA 的病理状态干扰了这一过程。稽留流产发生时, 雌孕激素分泌呈低水平状态, 导致内膜从蜕膜状态逆转为增殖期延迟, 延长子宫内膜修复时间。低水平的 E2 抑制子宫内膜细胞基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 的合成, 上调转化生长因子- β 1 (TGF- β 1), 使纤维蛋白和细胞外基质沉积增加^[17], 可能引发子宫内膜基层微小损伤和纤维化, 破坏子宫内膜的正常结构和功能。

1.4 分子水平影响 炎症因子破坏子宫内膜微环境, 影响容受性相关分子 (如整合素 α v β 3、HOXA10、miRNA) 的表达。如慢性炎症会导致 HOXA10 的表达降低, 破坏了免疫调节和细胞因子信号传导, 损害 ER^[18]。

2 MEM 的不同终止妊娠方式对子宫内膜的影响

MEM 终止妊娠方式包括期待治疗、药物流产以及手术流产。不同终止妊娠方式因其作用方式和作用机制不同各有其利弊, 对子宫内膜及后续的妊娠结局产生不同的影响, 从而影响女性的生育力。

2.1 期待治疗 指不立即进行手术或药物干预, 而是等待妊娠组织自然排出, 期待时间为 7~14 d^[7]。期待治疗避免了药物治疗可能引起的副反应以及手术治疗相关并发症风险 (如子宫穿孔、宫颈损伤等); 同时避免了宫腔操作给子宫内膜带来的机械性损伤, 降低宫腔粘连风险, 在保守治疗成功的情况下, 能更好地保护子宫内膜^[7]; 但是期待治疗的成功率仅为 39%~78%^[19], 胎物残留可能导致持续性出血或感染, 胚胎组织在宫腔内滞留时间过长导致子宫壁之间发生机化粘连, 同时可能引起慢性子宫内膜炎 (chronic endometritis, CE), 慢性炎症导致免疫细胞浸润和炎症介质渗出, 不仅损害子宫内膜, 还可能影响基因表达以降低子宫内膜容受性。Lucia 等^[20]检测了患有 CE 患者的子宫内膜组织样本和血清中的 miR-27a-3p 和 miR-124-3p, 其表达水平明显升高; microRNA-124-3p 过表达会降低子宫

内膜上皮细胞与滋养细胞黏附的能力, 从而影响子宫内膜容受性。鉴于胎物长期滞留对子宫内膜影响, 《早期妊娠稽留流产治疗专家共识》中指出, 若超过 14 d 妊娠组织仍未排出, 需更换其他治疗方式^[7]。目前暂无有关 MA 患者期待治疗后再次妊娠率的研究, 这可能与患者的选择治疗偏好相关, 由于期待治疗的不确定性, 部分患者更倾向于选择药物或手术的方式立即终止妊娠^[19]。

2.2 药物治疗 指通过药物作用的方式使妊娠组织自行排出体外, 目前常用的药物有米非司酮及前列腺素类似物 (主要包括米索前列醇和卡前列甲酯)。药物治疗即模拟自然流产过程, 米非司酮作为孕激素受体拮抗剂, 使蜕膜组织坏死、绒毛凋亡, 促进组织松脱; 而前列腺素类衍生物引发子宫收缩, 促进妊娠物排出; 药物治疗稽留流产常用米非司酮联合米索前列醇或单用米索前列醇, 目前未有报道单用卡前列甲酯治疗早期稽留流产, 一般与其他药物或清宫术联用^[21]。与期待治疗相比, 药物治疗的成功率更高; 一项队列研究证实在妊娠 <12 周的 MEM 患者中成功率可达 85.5%^[22]。国内专家共识建议: 口服米非司酮 200 mg 后 24~48 小时, 可开始使用前列腺素类似物; 米索前列醇可单独或联合米非司酮使用, 给药方式包括舌下含服 400 μ g 或阴道给药 600 μ g; 此外, 也可口服米非司酮后于阴道后穹隆放置 1 mg 卡前列甲酯栓^[7]。然而, 该共识并未针对不同孕周 (如 <8 周或 8~12 周) 的早期稽留流产制定差异化的用药方案。陈冰等^[23]对 154 例 MA 患者采用米非司酮配伍米索前列醇治疗的研究中指出, 孕囊大小可能影响药物流产成功率, 孕囊 <2 cm 的患者清宫率 (0.00%) 低于孕囊 $\geq$ 2 cm 患者 (28.36%), 而孕周 <10 周与 $\geq$ 10 周患者的不全流产发生率未见明显差异。目前多数研究认为, MEM 的流产成功率与孕周大小无显著相关性^[24], 但这一结论与少数研究存在分歧^[25]。因此, 关于不同孕周及孕囊大小对 MEM 药物流产成功率的影响, 仍需更多大样本研究进一步探讨。在 Dayan 等^[26]的最新研究中显示, 米非司酮配伍米索前列醇可提高药物流产成功率, 而单独使用米索前列醇则手术干预率可达 30%。

当发生药流不全时, 可选择期待疗法或继续药物保守治疗, 也可选择清宫术清除残留妊娠组织。在临床工作中, 药流后立即清宫可能仅见血块及部分蜕膜组织, 因此, 是否有必要在药物流产后立即行常规清宫值得思考。针对药流不全的患者根据超声检查及临床特点决定后续治疗方案可减少不必要的宫腔操作对内膜的损伤。对于阴道出血不

多、宫腔残留物直径 $<2.0\text{ cm}$ 且无血流信号可选择期待疗法,观察 7~14 d,并可等待下次月经来潮排出宫腔残留物,在期待成功率方面,目前尚缺乏高质量的临床证据;当妊娠组织残留时间较短(阴道流血 $\leq 14\text{ d}$)、宫腔残留物直径 $\leq 2.5\text{ cm}$ 且血 HCG 水平较低可选择继续药物保守,药物包括米索前列醇、米非司酮及中药治疗等^[27],在 Nadine 等^[28]的研究中,第二剂米索前列醇治疗成功率可达 49%;此外,米索前列醇与缩宫素联用能够提高完全流产率,缩短阴道流血时间。李莉等^[29]认为针对药流不全的患者选择药物保守治疗,与清宫术相比,远期伤害(如宫腔粘连的发生)更小,术后月经恢复更早。若阴道出血超过月经量或月经来潮后宫腔内仍有残留病灶,应选择清宫术,包括传统清宫术、超声引导下清宫与宫腔直视下清宫。既往研究表明,与传统清宫相比,宫腔直视下清宫有利于子宫内膜修复,术后月经恢复时间更短^[30];Rein 等^[31]在一项队列研究中指出宫腔直视下清宫能显著降低宫腔粘连的发生率并提高妊娠率。因此,对于药流不全的 MA 患者,可优先考虑继续药物保守治疗或宫腔直视下清宫术。

针对药物治疗与手术治疗对子宫内膜影响的比较,赵圣蕊等^[32]比较了稽留流产清宫组的流产前、后两次胚胎移植前的内膜厚度差值高于药物流产组($P=0.008$),认为药物流产比清宫更有利于保护子宫内膜。针对于联合用药及单用米索对子宫内膜影响的差异,有研究发现米非司酮与米索前列醇两种药物联用可以发挥协同增效的作用,加快绒毛组织及蜕膜组织排出体外,促进 $\beta\text{-HCG}$ 恢复,减轻机体炎症水平,纠正内膜缺氧状态,降低 HIF- α 、TNF- α 等血清学指标水平,促进子宫内膜恢复。陈红^[10]的研究发现:米非司酮联合米索终止稽留流产后 3 个月子宫内膜厚度大于单用米索前列醇,子宫搏动指数、阻力指数则相对较低。

药物治疗的优势还体现在对患者妊娠率的影响较小,Bord 等^[33]探讨了接受米索前列醇治疗的 MA 患者妊娠率,表明在治疗后 3 个月内的妊娠率较低,而 2 年内的妊娠率与早孕流产妇女之间无明显差别。稽留流产药物治疗后再次妊娠的妊娠间隔可能会带来不同的妊娠结局,国外的研究中指出当妊娠间隔 <18 个月时,自发性早产发生率明显高于妊娠间隔 >18 个月的患者(16.28% vs 6.74%)^[34]。因此对流产患者流产后应进行妊娠间隔指导有助于减少下次不良妊娠的发生。

2.3 手术治疗 传统手术方式可选择负压吸引术或刮宫术,近年临床使用还有超声引导下清宫及宫

腔直视下清宫。手术操作可有效清除妊娠组织,疗效可达 99%,避免了长时间等待。若选择宫腔直视下清宫,术中同时检查是否存在宫腔粘连等影响妊娠的疾病,并进行处理。另外,手术可及时处理大出血、继发感染等紧急情况,但手术操作存在子宫穿孔、宫颈损伤、术中及术后出血、感染等风险^[21]。

MEM 手术治疗后对子宫内膜的影响主要是薄型子宫内膜的发生($<6\text{ mm}$)及术后宫腔粘连^[5]。Xiao 等^[35]指出多次人工流产、刮宫所致的宫腔粘连发生率高达 80%,这是因为宫腔操作可造成子宫内膜基底层损伤,导致纤维结缔组织增生和子宫内膜再生障碍,进而使子宫内膜修复障碍或致宫腔粘连(Asherman 综合征),严重影响胚胎着床,影响妊娠结局。超过 90% 的 Asherman 综合征病例发生在与妊娠相关的刮宫术后。既往研究显示,与期待和药物相比,手术流产患者子宫内膜厚度减少($>2\text{ mm}$)的情况更严重^[36]。不同的术式对子宫内膜的影响存在一定的差别:①传统刮宫术:凭借操作者的经验进行,容易导致过度刮宫引起子宫内膜基底层损伤,术后宫腔粘连发生率较高;若胚胎停育时间愈久,妊娠组织与子宫壁之间机化粘连更紧密,易导致妊娠残留和二次清宫^[7];②负压吸引术:存在吸宫不全、漏吸等风险,必要时需二次清宫^[21],与电动负压吸引相比,手动负压吸引力较小,避免反复进入宫腔,减轻对子宫内膜的损伤;高国芳等^[37]比较两种不同吸引方式,得出手动负压吸引组术后激素水平恢复较快,有利于妊娠终止后子宫内膜修复。③超声引导下清宫术:超声引导下进行手术流产可连续动态观察手术过程,减少子宫穿孔、人流不全等并发症的发生。但也有研究指出超声引导在早期稽留流产并发症(如胎物残留)的发生率中并无改善^[38]。④宫腔直视下清宫术:宫腔直视下清宫具有高清、直视等优点,由于其直观定位孕囊所在,可实现精准人工流产,定点搔刮,减少对子宫内膜损伤^[5]。Yan 等^[11]证明宫腔镜手术可降低宫内残留和 IUA 风险,术后月经恢复较早。钱欢欢等^[39]研究了稽留流产患者采用宫腔直视与超声引导两种不同方式,其中宫腔直视下清宫的患者月经复潮时间更短。Matthieu 等^[40]比较了 MA 患者采用传统刮宫术与宫腔直视下清宫术的生殖结局,术后 6 个月,宫腔直视组妊娠率显著高于刮宫组($P=0.018$)。

3 小结与展望

MA 是妊娠早期常见的并发症,属于一种病理妊娠;其发生过程中,子宫内膜微环境的改变以及所采用的终止妊娠方式均可能对女性生育力造成

影响。不同终止妊娠方式因作用机制差异,直接影响完全流产率,进而干扰子宫内膜的正常修复过程,并可能对后续胚胎着床产生不利影响。为减少宫腔操作对子宫内膜的损伤,目前临床实践中逐渐倾向于采用药物流产以促进妊娠组织排出;然而,药物流产存在不全流产的风险,若妊娠物持续残留,仍可能需要手术干预。关于药流不全后行清宫术与直接选择手术流产对子宫内膜的影响程度如何,目前尚缺乏高质量的研究证据,有待进一步深入探讨。对于有再生育需求的稽留流产患者终止妊娠的方法中,药物流产目前研究认为是对子宫内膜损伤更小的方案,而对于手术终止妊娠的患者,宫腔直视下清宫能更好地保护女性生育力。

在未来的研究中,可对 MA 患者进行大样本、多中心的长期(如 1~2 年)随访研究,进一步比较不同终止妊娠方式对此类患者远期妊娠结局(如活产率)的影响,并利用三维超声等影像学技术客观评估子宫内膜容受性相关指标,评估稽留流产不同终止妊娠方式对子宫内膜及生育力的影响,为患者制定个体化治疗方案提供参考。

【参考文献】

- [1] 孔北华,马丁,段涛,等. 妇产科学[M]. 第 10 版. 北京:人民卫生出版社,2024:76-78.
- [2] 黄平,曾叶凤,马庆华,等. 苏州市相城区育龄妇女稽留流产发病情况的描述性分析[J]. 实用妇科内分泌杂志,2018,5(19): 68-70.
- [3] Jurkovic D, Overton C, Bender-Atik R. Diagnosis and management of first trimester miscarriage [J]. BMJ (Clinical Research), 2013,346(9): 36-76.
- [4] 康丽荣,张林爱,赵玉娟. 稽留流产的流行病学特征及影响因素分析[J]. 临床医药实践, 2019, 28(12): 915-918.
- [5] 董晓静,刘欣燕,于晓兰,等. 早期妊娠手术流产围术期女性生育力保护中国专家共识(2023 年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2023,39(4): 440-444.
- [6] Sar-Shalom Nahshon C, Sagi-Dain L, Wiener-Megnazi Z, et al. The impact of intentional endometrial injury on reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. Human Reproduction Update,2019,25(1): 95-113.
- [7] 郑崢,顾向应,刘欣燕,等. 早期妊娠稽留流产治疗专家共识[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2020,36(1): 70-73.
- [8] Farooqib S, Lackie E, Pham A, et al. The success of mifepristone and misoprostol in the management of early pregnancy loss at a community hospital: a prospective study [J]. Journal Of Obstetrics And Gynaecology Canada : JOGC 2025,47 (1): 102-968.
- [9] Wang H, He Y, Gao G, et al. Factors related to successful medication management with mifepristone and misoprostol in missed miscarriage: a retrospective case-control study [J]. BMC Pregnancy and Childbirth,2025,25(1): 554.
- [10] 陈红. 米非司酮与米索前列醇联合用于稽留流产清宫术患者的效果[J]. 医药前沿,2024,14(28): 76-78.
- [11] Yan L, Xin D, Liu Y, et al. Application of narrow-band imaging combined with hysteroscopic 7Fr cold knife in the treatment of missed early miscarriage[J]. Archives Of Gynecology And Obstetrics, 2025, 311(4): 1091-1099.
- [12] 周佳慧,杨贵芳,任杰,等. 子宫内膜容受性的调节机制研究进展[J]. 生殖医学杂志,2024,33(10): 1395-1400.
- [13] 张爱珍,郑晶. Th1/Th2、Th17/Treg 型细胞因子群在稽留流产病因学中的研究进展[J]. 安徽医药,2024,28(9): 1718-1721.
- [14] 陈湘玲,董明慧,毕颖,等. TNF- α /NF- κ B 蛋白表达在稽留流产患者绒毛组织中的变化及其意义分析[J]. 中国生育健康杂志,2021,32(2): 162-164.
- [15] Dixit A, Balakrishnan B, Karande A. Immunomodulatory activity of glycodeclin: implications in allograft rejection [J]. Clinical and Experimental Immunology,2018,192(2): 213-223.
- [16] 马晓红,白小英,楚光华,等. 稽留流产患者血清 TNF- α , NLR 和蜕膜组织中微血管密度表达与清宫术后宫腔粘连发生关系[J]. 中国计划生育学杂志,2025,33(7): 161-162.
- [17] 王军,宋晓霞,王佳佳,等. 术前雌激素、孕激素水平与稽留流产清宫术后宫腔粘连发生的关系及其预测价值[J]. 检验医学与临床,2024,21(2): 174-178.
- [18] Pirlogl M, Patrascanu A, Onam D, et al. HOXA10 and HOXA11 in Human endometrial benign disorders: unraveling molecular pathways and Their Impact on Reproduction [J]. Biomolecules,2025, 15(4):156-160
- [19] Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, et al. Expectant, medical, or surgical management of first-trimester miscarriage: a meta-analysis[J]. Obstetrics And Gynecology, 2005, 105(51): 104-113.
- [20] Lucia CS, Garcia VJ. MicroRNAs as biomarkers and therapeutic targets in female infertility [J]. International Journal Of Molecular Sciences,2024,25(23):97-99
- [21] 张双,王滢. 早期稽留流产的治疗进展[J]. 实用医院临床杂志,2024,21(2): 167-170.
- [22] Ehrnsten L, Altman D, Ljungblad A, et al. Efficacy of mifepristone and misoprostol for medical treatment of missed miscarriage in clinical practice-A cohort study [J]. Acta Obstet Gyn Scan,2020, 99(4): 488-493.
- [23] 陈冰. 米非司酮配伍米索前列醇终止稽留流产选择的相关影响因素分析[J]. 中国妇幼保健,2023,38(5): 860-863.
- [24] 金艳书. 200 例稽留流产患者药物流产临床观察[J]. 湖北科技学院学报(医学版),2015,29(2): 121-122.
- [25] 余红艳,欧阳峰. 米非司酮配伍米索前列醇用于稽留流产的临床观察[J]. 中国医药导报,2007,34(2): 50.
- [26] Dayan-Schwartz A, Vinitiski R, Hassan H, et al. Mifepristone-misoprostol versus misoprostol alone for early missed miscarriage after art and spontaneously conceived pregnancies [J]. Journal Of Clinical Medicine,2025,14(17):63-64.
- [27] 顾向应,张林爱,郑崢,等. 不全流产保守治疗专家共识[J]. 中华生殖与避孕杂志,2019,39(5):345-348.
- [28] Nadine AM, Shiloach L, Sgayer I, et al. Sonographic predictors and outcomes of second-dose misoprostol in early pregnancy loss [J]. Cureus,2025,17(9):93-94.
- [29] 李莉. 稽留流产药物治疗后胚胎残留药物保守治疗与清宫术的效果研究[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2023, 10(36): 46-48.